

Viktig sikkerhetsinformasjon

Medisinsk informasjonsservice

Ta gjerne kontakt med sanofi-aventis Norge AS ved spørsmål om testing av plasmakonsentrasjoner ved bruk av Arava.

Farmasøyt eller lege vil besvare din henvendelse.

Ved ønske om graviditet eller ved utilsiktet graviditet, dekkes kostnader ved plasmakonsentrasjonsmålingene av sanofi-aventis.

Dette gjelder kun for denne indikasjonen.

Telefon: 469 18 001 (klokken 10 - 14)

E-post: medinfo-norge@sanofi-aventis.com

Arava (leflunomid) er et sykdomsmodifiserende antireumatisk legemiddel (DMARD) indisert for behandling av voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

For å minimere risikoer ved bruk av Arava har vi laget denne brosjyren som en hjelp til deg som forskriver eller kan komme til å forskrive Arava.

De viktigste risikoene du skal være oppmerksom på når du forskriver Arava, er:

- Risiko for hepatotoksisitet, inkludert svært sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade, også med fatal utgang
- Risiko for infeksjoner, inkludert sjeldne tilfeller av alvorlig ukontrollerbare infeksjoner (sepsis), også fatale
- Risiko for hematotoksisitet, inkludert sjeldne tilfeller av pancytopeni, leukopeni, eosinofili og svært sjeldne tilfeller av agranulocytose
- Risiko for alvorlig fosterskade ved bruk under graviditet

Det er nødvendig med veiledning av pasienter, nøye kontroll samt å følge anbefalingene angående utvaskingsprosedyren for å minimere disse risikoene.

sanofi aventis

Because health matters

sanofi-aventis • Strandveien 15 • 1366 Lysaker • sanofi-aventis.no

**Arava**[™]
leflunomide

Brosjyren er utarbeidet i november 2010

Innhold

Pasientkonsultasjon	side 2	Utvasking i forbindelse med	
Rutinemessige blodprøver	side 2	graviditet	side 6
Kontroll av leverenzymmer	side 3	Prøvetaking i forbindelse med	
Hematologisk kontroll	side 3	graviditet	side 6
Infeksjoner	side 4	Risiko for fosterskader - menn	side 7
Graviditet kvinner og menn	side 4	Prosedyre for utvasking	
Risiko for fosterskader - kvinner	side 5	- behov/gjennomføring	side 8

Pasientkonsultasjon

Før oppstart av behandling med Arava må du forsikre deg om at pasienten er informert om risikoene forbundet med behandling med Arava, samt forsiktighetsreglene for å minimere disse risikoene.

Sanofi-aventis Norge AS, innehaver av markedsføringstillatelsen, har også laget pasientinformasjon til dette formålet.

Rutinemessige blodprøver

Grunnet risiko for hepato- og hematotoksisitet, som i sjeldne tilfeller kan være alvorlige eller til og med fatale, er nøye kontroll av leverfunksjon og antall blodceller viktig før og under behandling med Arava. Se også tabell på side 3.

Samtidig behandling med Arava og hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (for eksempel metotreksat) er ikke anbefalt.

Rutinemessige blodprøver

Kontroll av leverenzymmer

LABORATORIEPRØVER	
ALAT måles som et minimum	Ved baseline og hver 2. uke under behandlingens første 6 måneder Deretter hver 8. uke hvis stabil
Forhøyet ALAT bekreftet	Dosejustering/seponering
2-3 ganger øvre normalnivå	Aravabehandling kan fortsette hvis dosen reduseres fra 20 mg/døgn til 10 mg/døgn og kontroller foretas ukentlig
2-3 ganger øvre normalnivå vedvarer til tross for dosereduksjon eller	Seponer Arava Start opp utvaskingsprosedyren og kontroller leverenzymnivåer til de er normale
> 3 ganger øvre normalnivå	

Hematologisk kontroll

LABORATORIEPRØVER	
En fullstendig blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodlegemer og blodplater	Før oppstart av behandling og hver 2. uke i løpet av behandlingens første 6 måneder Deretter hver 8. uke

Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni skal Arava og annen samtidig myelosuppresiv behandling seponeres og utvasking gjennomføre

Infeksjoner

Aravas immunosuppressive egenskaper kan gjøre pasienter mer mottagelige for infeksjoner, inkludert opportunistiske, og kan i sjeldne tilfeller være årsak til alvorlige ukontrollerte infeksjoner (for eksempel sepsis) i tillegg til andre alvorlige infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati.

Pasienter med positiv tuberkulinprøve må overvåkes nøye pga. risiko for tuberkulose.

Hvis alvorlige ukontrollerbare infeksjoner oppstår kan det være nødvendig å seponere Arava og følge utvaskingsprosedyren. Se sidene 8 og 9.

Arava er kontraindisert hos:

- Pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar, for eksempel AIDS
- Pasienter med alvorlige infeksjoner

Graviditet

Kvinner og menn

Vennligst informer kvinner som kan tenkes å bli gravide og seksuelt aktive menn om risikoene for fosterskade ved bruk av Arava og nødvendighetene av å bruke pålitelig prevensjon.

Det må også diskuteres hvordan man skal følge opp en ikke-planlagt graviditet under og etter behandling med Arava. Denne informasjonen bør gis før behandling, men også regelmessig under behandling og etter behandlingen evt. er avsluttet.

Graviditet

Kvinner

Risiko for fosterskader

Basert på dyreforsøk mistenker man at den aktive metabolitten av Arava, A771726, forårsaker alvorlige fosterskader. Arava er derfor kontraindisert under svangerskap.

En liten prospektiv studie fulgte 64 kvinner som ble gravide uten at det var planlagt, tok Arava i en periode inntil tre uker etter befruktning og etter dette gjennomgikk en prosedyre med legemiddelutvaskning. Ingen signifikante forskjeller ($p=0,13$) ble sett i antallet av store strukturelle misdannelser (5,4 %) sammenlignet med en av sammenligningsgruppene (4,2 % i en gruppe med samme sykdom [$n=108$] og 4,2 % i friske gravide kvinner [$n=78$])

STATUS	ANBEFALINGER
Kvinner som kan tenkes å bli gravide	Pålitelig prevensjon er påkrevd under behandling og inntil 2 år etter avsluttet behandling
Ved forsinket menstruasjon eller	Umiddelbar graviditetstesting
Annen grunn til å mistenke graviditet	Ved påvist graviditet: • Seponer Arava • Start opp med utvasking (se sidene 6 - 9) • Analyser plasmanivå av A771726 (se sidene 6 - 9)
Kvinner som ønsker å bli gravide	• Diskuter risikoene ved svangerskapet med pasienten. Informer henne om den påkrevde perioden på 2 år etter avsluttet behandling før graviditet. Hvis 2 års venting med pålitelig antikonsepsjon ikke er ønskelig, kan en utvaskingsprosedyre vurderes • Start utvaskingsprosedyren (se sidene 6 - 9) • Analyser plasmanivå av A771726 (se sidene 6 - 9)

Graviditet

Kvinner

- **Utvasking i forbindelse med graviditet**

Start utvaskingsprosedyren (se hovedavsnittet "prosedyre for utvasking" side 8 og 9) som gjør at man unngår en ventetid på 2 år. Både kolestyramin og medisinsk kull kan endre absorpsjonen av østrogener og progestogener. Derfor anbefales en annen prevensjonsmetode enn orale antikonseptiva under utvaskingsperioden.

Om utvaskingen ikke kan gjennomføres, er det etter avsluttet behandling strengt nødvendig med en periode på 2 år med pålitelig prevensjon før graviditet.

- **Prøvetaking i forbindelse med graviditet**

Kontroller plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt 2 ganger med minst 14 dagers mellomrom.

Hvis de 2 prøveresultatene er $< 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/ml) er ikke flere utvaskinger nødvendig. En periode på halvannen måned mellom den første målingen på $< 0,02$ mg/L og befruktning er påkrevd.

Hvis resultatet av en av prøvene er $> 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/ml) må en fullstendig utvaskingsprosedyre gjennomføres igjen, med påfølgende 2 separate prøver med 14 dagers mellomrom. Det skal gå minst halvannen måned mellom første måling av plasmakonsentrasjon under $0,02$ mg/L og tidspunkt for befruktning.

Sanofi-aventis håndterer det praktiske rundt plasmakonsentrasjonsbestemmelsen, samt dekker kostnadene. Ta derfor kontakt med sanofi-aventis før prøvetaking.

Graviditet

Menn

Risiko for fosterskader

Da det er mulighet for fosterskader som skyldes mannen, skal pålitelig prevensjon brukes ved behandling med Arava.

Det skal vurderes om menn som ønsker å bli fedre skal gjennomgå samme prosedyre som er anbefalt for kvinner.

Mellom første måling av plasmakonsentrasjon under $0,02$ mg/L og tidspunkt for befruktning skal det gå minst 3 måneder.

Prosedyre for utvasking

Plasmanivåene av den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, kan ventes å være over 0,02 mg/L i en lang periode. Konsentrasjonen kan ventes å synke til under 0,02 mg/L omtrent 2 år etter avsluttet behandling.

Utvaskingsprosedyren som er beskrevet i tabellen under er anbefalt når det er behov for å eliminere A771726 raskere.

SITUASJONER MED BEHOV FOR UTVASKING

Alvorlige hematologiske eller hepatiske reaksjoner

Alvorlige ukontrollerbare infeksjoner (for eksempel sepsis)

Ved graviditet – planlagt eller ikke planlagt

Reaksjoner i hud eller slimhinner (for eksempel stomatitt med sår) som gir mistanke om alvorlige bivirkninger, som Stevens-Johnson eller toksisk epidermal nekrolyse

Etter seponering av Arava og bytte til annet DMARD (for eksempel metotreksat) som kan øke muligheten for tilleggsrisiko

Andre årsaker som gir behov for rask eliminering av den aktive metabolitten av Arava

Prosedyre for utvasking

HVORDAN UTVASKINGEN GJENNOMFØRES

Etter seponering av Arava:

8 g kolestyramin 3 ganger daglig (24 g per døgn) i 11 dager

Kolestyramin gitt oralt i en dose på 8 g 3 ganger daglig i løpet av 24 timer til 3 friske frivillige senket plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med omtrent 40 % i løpet av 24 timer og med 49 % til 65 % i løpet av 48 timer.

Eller

50 g aktivt kull 4 ganger daglig (200 g per dag) i 11 dager

Administrering av aktivt kull oralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist å redusere plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer.

Varigheten av utvaskingen kan endres avhengig av kliniske forhold eller laboratorieverdier.

I Norge finnes kullpreparater tilgjengelige med ATC-kode A07BA01. Se også Felleskatalogen eller www.legemiddelverket.no for ytterligere informasjon om disse preparatene